



REC'D 13 MAY 2003

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 13 580.0

**Anmeldetag:** 26. März 2002

**Anmelder/Inhaber:** bioLeads GmbH, Heidelberg, Neckar/DE

**Bezeichnung:** Fredericamycin-Derivate

**IPC:** C 07 D, A 61 K

BEST AVAILABLE COPY

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. April 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## Fredericamycin-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der  
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus *Streptomyces griseus* isoliert und zeigt Antitumoraktivität.

10

Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

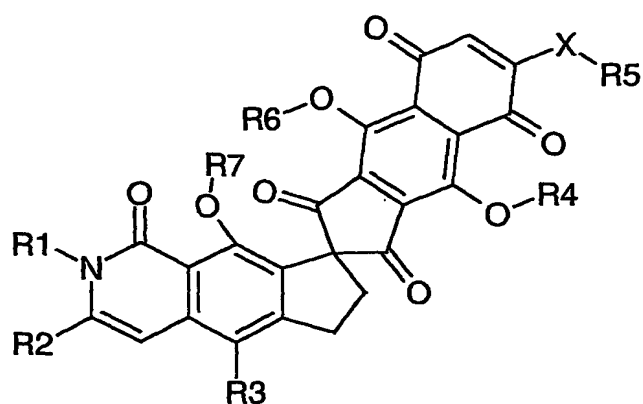
In Heterocycles 37 (1994) 1893 - 1912, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 9921 - 9926, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 11275 - 11286, J. Am. Chem.  
15 Soc. 117 (1995) 11839 - 11849 und in J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) sind verschiedene, auch enantioselektive, Totalsynthesen von Fredericamycin A beschrieben.

In US 4673768 sind Alkalisalze des Fredericamycin A beschrieben. In  
20 US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am Ring F Thio- oder Amino-substituenten tragen. Die Derivate werden semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

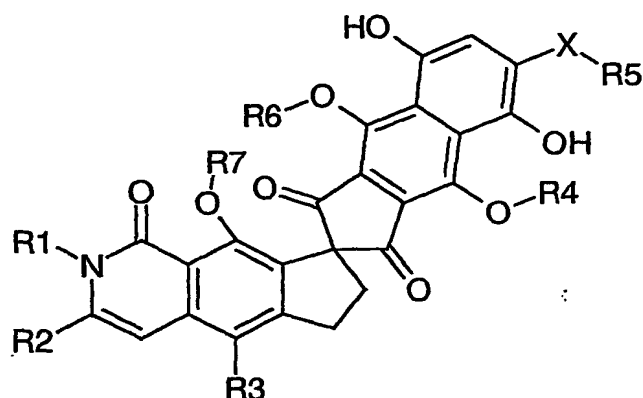
25

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate, die insbesondere am Ring A derivatisiert sind, potente Arzneimittel darstellen. Es wurde ausserdem eine semisynthetische Möglichkeit  
30 gefunden Reste am Ring A einzuführen, die erlauben die Wasserlöslichkeit der Derivate zu erhöhen. Es wurde des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin und deren Derivate wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin Einschlussverbindungen hergestellt werden.

35 Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

5

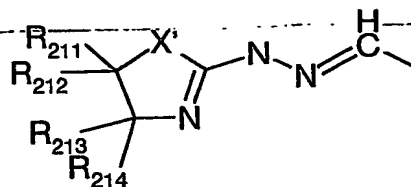
R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

R2 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o</sub>-Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6; o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR<sub>21</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>), CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, CHO, CH=NOH, CH(OH)R<sub>21</sub>, -CH=NOR<sub>21</sub>, -CH=NOCOR<sub>21</sub>, -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-NHCS-R<sub>23</sub>,

15

20

-CH=CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> ( trans oder cis ), COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,



-CH=NR<sub>21</sub>, -CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,

(mit X' =

NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig

voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,

-CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

5

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

15

20

25 R<sub>23</sub>

unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R<sub>24</sub>

unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

30

R<sub>25</sub>

unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>

zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

35

~~R3~~ ~~H, F, Cl, Br, I, OH, OR31, NO2, NH2, NHR31, NR31R32,~~  
NHCHO, NHCOR31, NHCOCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-Hal<sub>m</sub> (mit Hal = Cl, F,  
insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,

5  
R31, R32 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,  
Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,

R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41

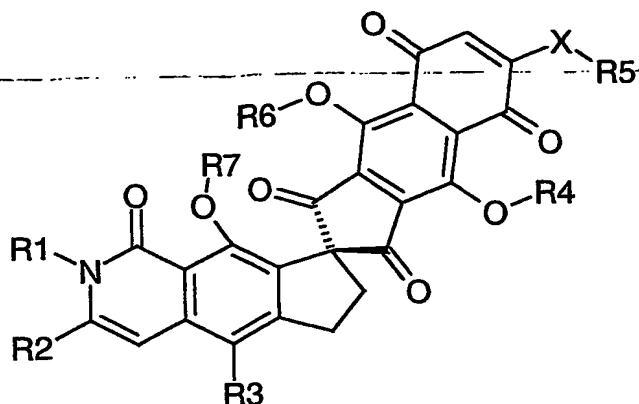
15 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

X O, S, NH

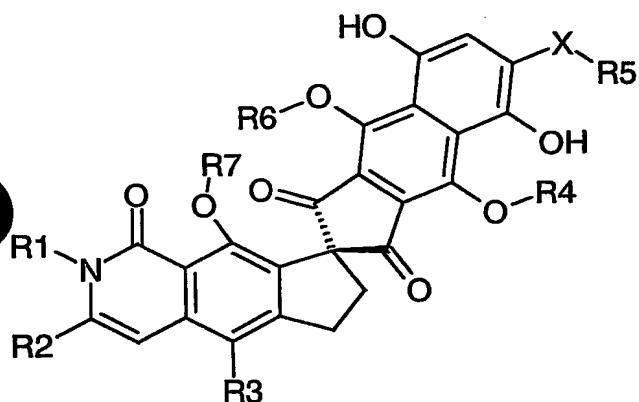
20 bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch  
verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste  
außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung  
nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und

25 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2:  
Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6  
gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

30 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



II a



IIb

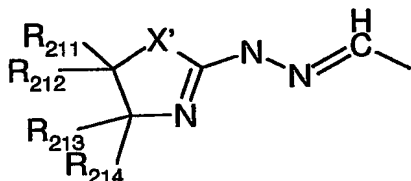
wobei die Bedeutung der Reste R1-R41, X wie oben angegeben ist,  
 5 deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder  
 Einschlussverbindungen, wobei die Reste außer bei Cyclodextrin-  
 Einschlussverbindungen folgende Bedeutung nicht gleichzeitig  
 annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander  
 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-  
 Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich  
 Methoxy.

15 Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIA  
 oder IIB, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen  
 haben und R2 gegenüber R2 gleich CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub> die  
 Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens  
 verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt  
 20 mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens  
 verfünzfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar  
 verfünfhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht

z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt

Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder ionisch sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind Verbindungen mit einer Aldehyd Funktion in R2. Bevorzugt sind bei den Aldehyden und den abgeleiteten Verbindungen, solche bei denen zumindest R1 oder R3 ungleich H ist, wenn R4 bis R7 H oder Alkyl sind.

Bevorzugte Reste bei R2 sind Heteroaryl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH<sub>2</sub>, NHR21, NR21R22, SH, SR21), CH<sub>2</sub>NHCOR21, CH<sub>2</sub>NHCSR21, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R21 mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR21, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R21, CH(OH)R21, -CH=NOCOR21, -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR21R22, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR21R22, -CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR21R22, -CH=N-NHCO-R23, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR21, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR21, -CH=N-NHCS-R23, -CH=CR24R25 (trans oder cis), CONR21R22, -CH=NR21,



-CH=N-NR21R22, (mit X' = NR215, O, S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

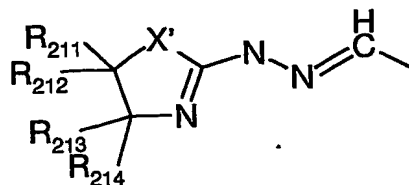
R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

R2 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>, CHOH-CHOH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, CH=CH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Y (Y=F, Cl, Br, I), CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR21R22, CH<sub>2</sub>NHCOR23, CH<sub>2</sub>NHCSR23, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R21 mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR21, insbesondere CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR21, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R21, insbesondere CHO, CH(OR21)<sub>2</sub>, CH(SR21)<sub>2</sub>, CN, CH=NOH, CH=NOR21, CH=NOCOR21,

CH=N-NHCO-R23, CH=CR24,R25 ( trans oder cis ),

~~insbesondere COOH--(insbesondere deren-physiologisch~~

verträglichen Salze), COOR21, CONR21R22, -CH=NR21,



-CH=N-NR21R22,

(mit X' = NR215, O,

S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander

H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,

-CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R23,

R21, R22 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl

R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21

R24,R25 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R3 F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR31,

R31 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Cycloalkyl

R4,R6,R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21



X

O, S, NH

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste  
5 außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6  
10 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder  
15 Einschlussverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der Beispiele und den Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der Verbindungen der Beispiele aufweisen.

20 Bevorzugt sind außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

25 Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet. Tumoren, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind z.B. Leukemie, Lungenkrebs,  
30 Melanome, Prostatatumore und Colontumore.

Des weiteren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen und Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen  
35 werden bei Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

Alkyl und bei Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3- Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet.

5

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

10 Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C<sub>1-4</sub>-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl z.B. C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

20 Der Term „C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

25 Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C<sub>2-6</sub>-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butdienyl, 2,4-Butdienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, 2,4-Pentdienyl, 1,4-Pentdienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethyl-butenyl.

35 Der Term „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom und Chlor.

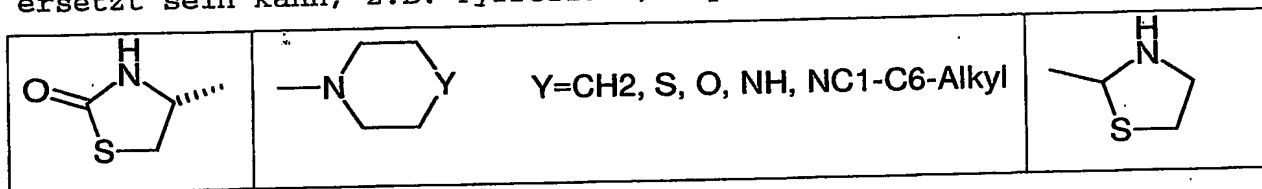
Der Term „NR21R22“ steht für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können.

5 Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

10

Der Term „Heterocycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine weitere CH<sub>2</sub>-gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder

15

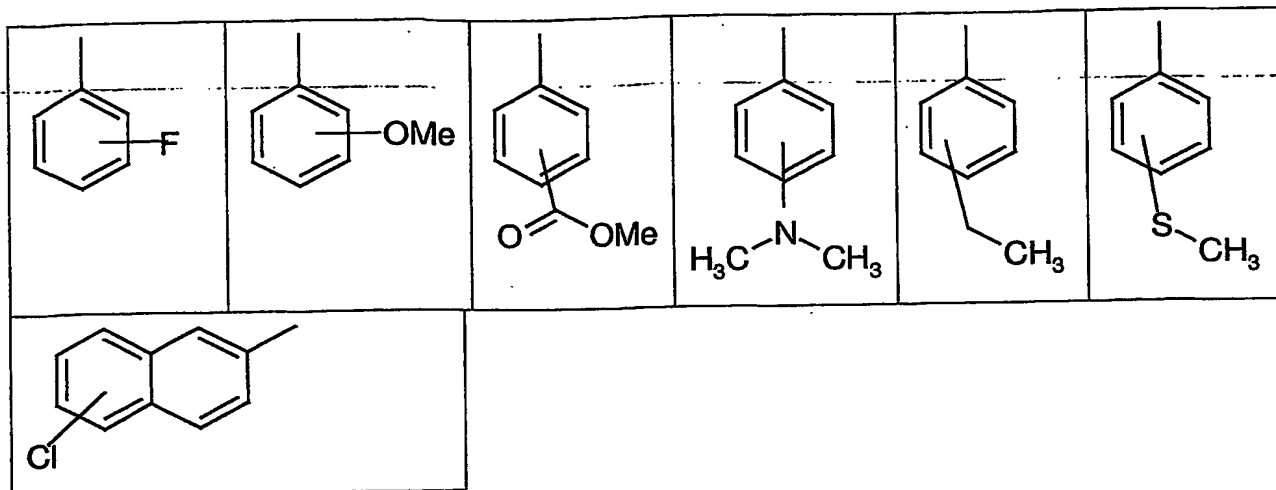


20

Der Term „Aryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen haben können, wobei die Reste R<sub>11</sub> unabhängig von einander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

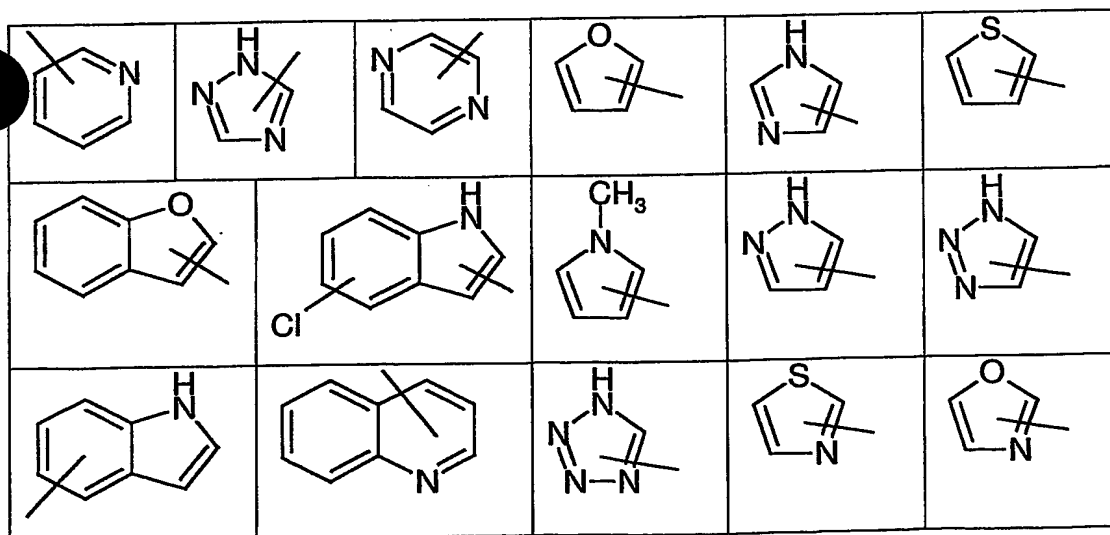
25

Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:



Der Term „Heteroaryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen haben können, wobei die Reste R<sub>11</sub> unabhängig von einander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugte Heteroaryle sind:



Der Term „Ringsystem“ bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10-gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6-gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.

5

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure,

10 Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele  
15 für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen  
20 oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0.1 µg/kg und 1 g/Kg bei  
25 oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als  
30 Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln,  
35 Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so

erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise  
in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

## Experimenteller Teil

5

Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

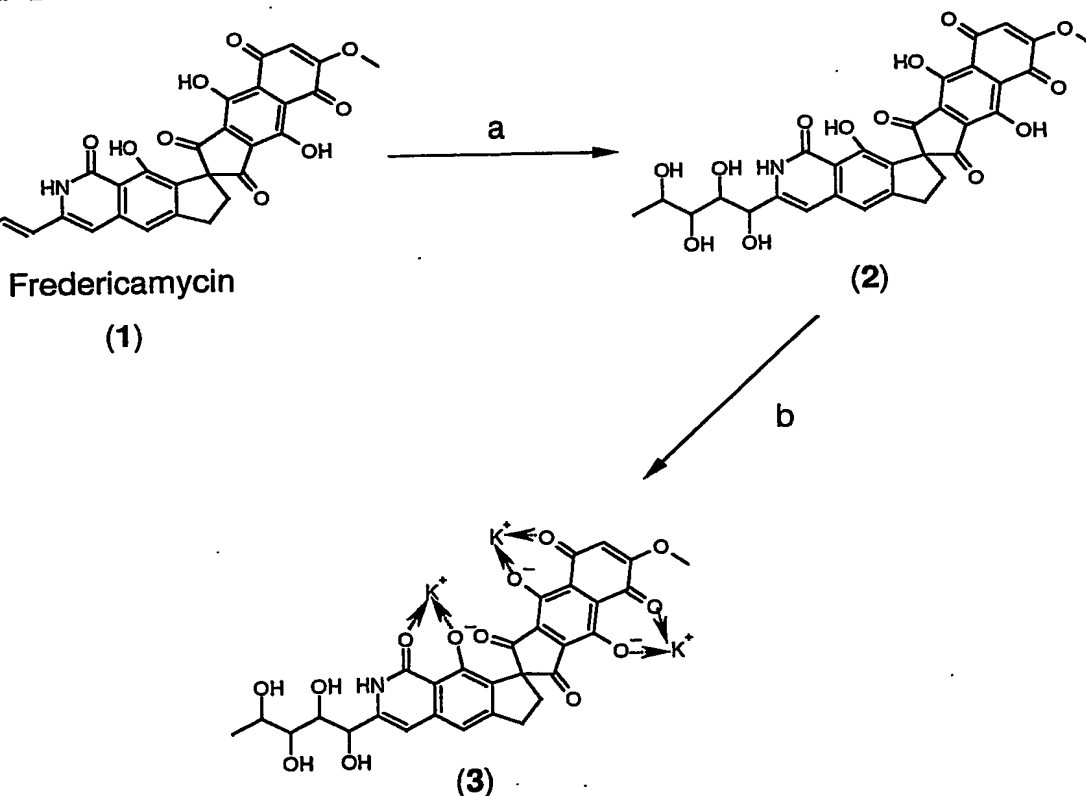
10

## Herstellung der Substanzen

Für die Synthese von wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der Dienseitenkette hydroxyliert. Die entstehende Verbindung (2) zeigte ein erheblich größere wasserlöslichkeit als die Ausgangsverbindung Fredericamycin (1). (2) wurde zur weiteren Steigerung der Wasserlöslichkeit in das Trikaliumsalz (3) umgewandelt ( s. Schema 1 ).

20

Schema 1



a)  $\text{OsO}_4$ , N-Methylmorpholin-N-oxid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

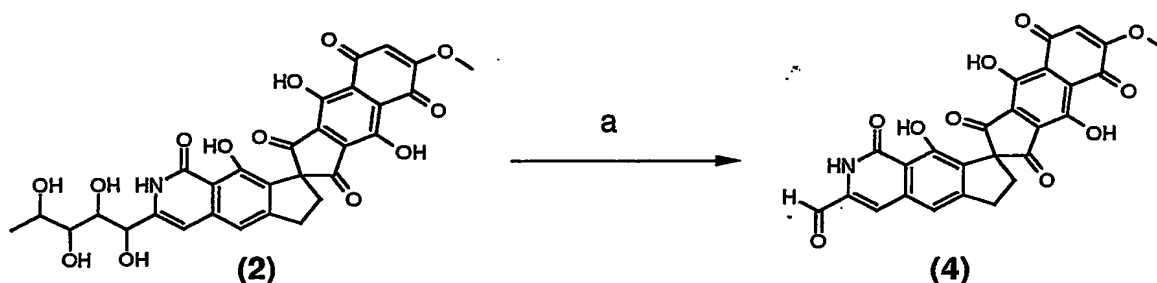
b) KOH-Pyridin

5

Das Fredericamycin-tetrol (2) dient unter anderem als wichtige Zwischenstufe für die Synthese weiterer Fredericamycin Derivate mit erhöhtem Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatspaltung mit Natriummetaperjodat bzw. trägergebundenem Perjodat läßt sich die Tetrolseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd (4) abbauen (s. Schema 2).

10

Schema 2



15

a)  $\text{NaIO}_4$ - $\text{H}_2\text{O}$ -DMF oder trägergebundenes- $\text{IO}_4$ - $\text{H}_2\text{O}$ -DMF

Der Fredericamycin-Aldehyd (4) läßt sich mit Acylhydrazonen, Hydroxylamin und O-Alkylhydroxylamine in die entsprechenden Hydrazone ( s. Schema 3 ), bzw. Oxim und Oximether ( s. Schema 4 ) umsetzen. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur in Lösungsmittel wie DMF oder Pyridin durchgeführt werden und ist nach wenigen Minuten bis Stunden beendet.

25

### Synthese von Hydrazonen

Schema 3

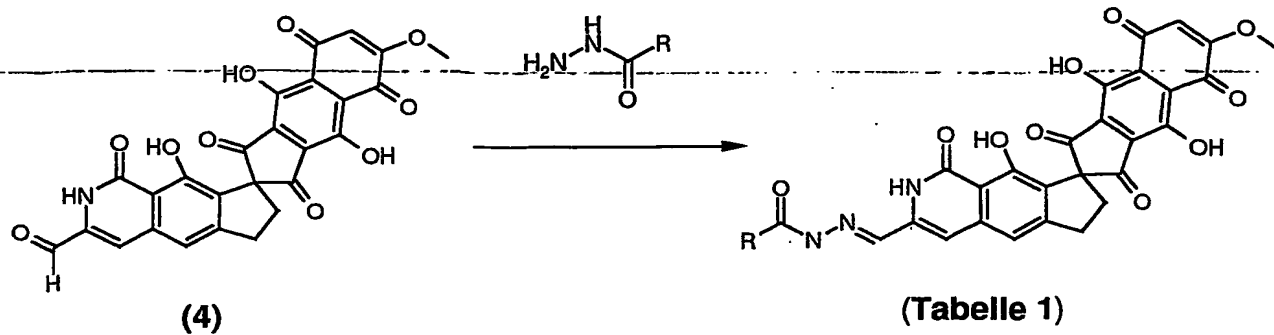
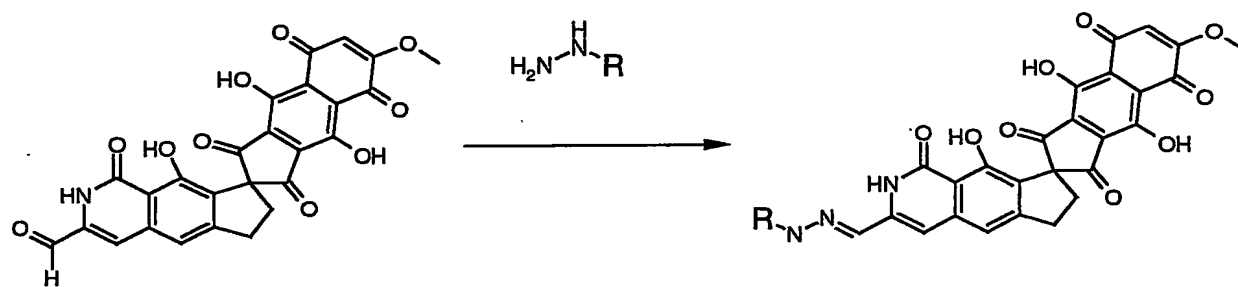


Tabelle 1

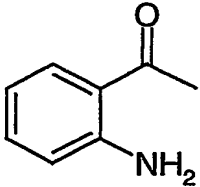
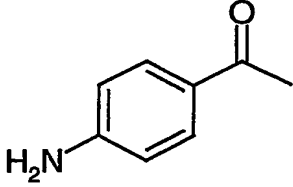
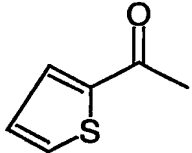
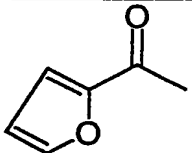
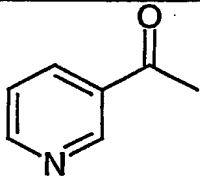
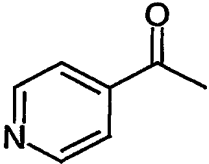
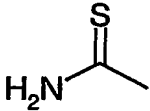
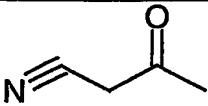
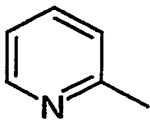
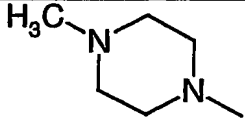
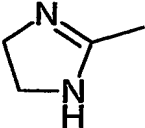
| Beispiel   | R | m/e   | $\lambda_{\max}$ (nm) |
|------------|---|-------|-----------------------|
| 5          |   | 601.3 | 504.0                 |
| 6          |   | 635,2 | 486.0                 |
| Verbindung | R |       |                       |
| 101        |   |       |                       |
| 102        |   |       |                       |
| 103        |   |       |                       |
| 104        |   |       |                       |
| 105        |   |       |                       |
| 106        |   |       |                       |

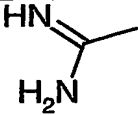
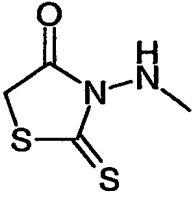
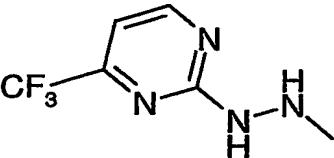


|     |  |
|-----|--|
| 107 |  |
| 108 |  |
| 109 |  |
| 119 |  |



| R | Verbindung | Beispiel |
|---|------------|----------|
|   | 110        |          |
|   | 111        |          |

|   |     |    |
|---|-----|----|
|    | 112 |    |
|    | 113 |    |
|    | 114 |    |
|    | 115 |    |
|   | 116 |    |
|  | 117 |    |
|  | 118 |    |
|  | 120 |    |
|  | 121 |    |
|  | 122 | 18 |
|  | 123 | 19 |

|   |     |    |
|---|-----|----|
|  | 124 |    |
|  | 125 | 20 |
|  | 126 |    |

## Synthese von Oximether

### 5 Schema 4

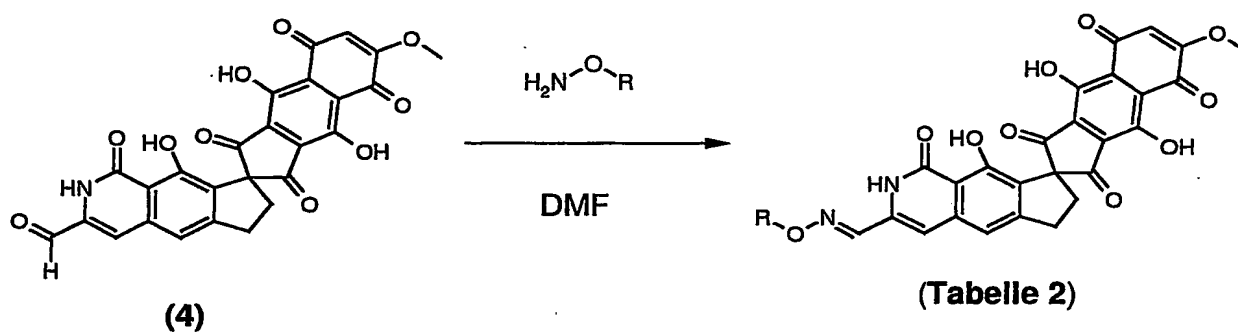
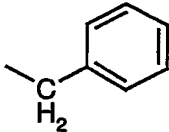
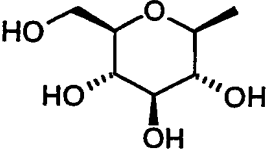


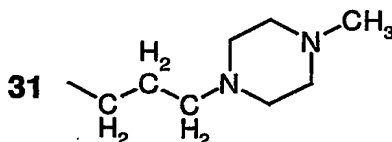
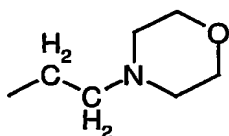
Tabelle 2

| Beispiel | R                | m/e   | $\lambda_{\max}$ (nm) |
|----------|------------------|-------|-----------------------|
| 7        | -H               | 516.1 | 500.0                 |
| 8        | -CH <sub>3</sub> | 531.2 | 500.0                 |

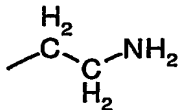
|    |   |       |       |
|----|---|-------|-------|
| 9  |  | 607.2 | 504.0 |
| 10 |  | 678.1 | 504.0 |

Analog können die folgenden Verbindungen 27 - 32 hergestellt werden, wobei R bedeutet:

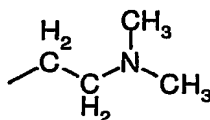
27



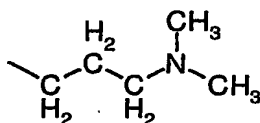
28



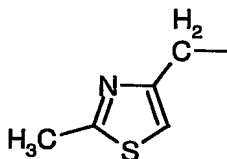
29



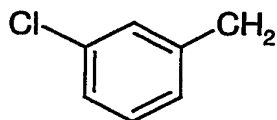
30



32



33



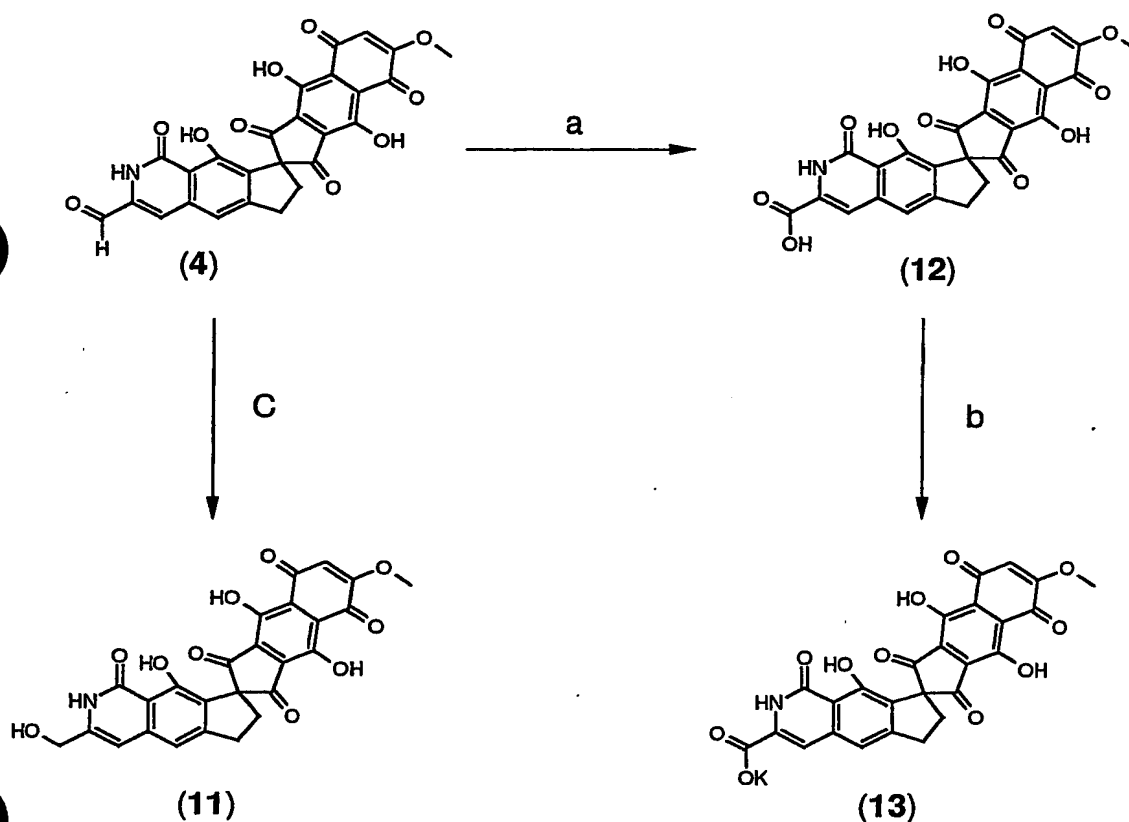
5

#### Reduktion und Oxidation von Fredericamycin Aldehyd (4)

- 10 Fredericamycin Aldehyd (4) lässt sich mit einem gebräuchlichen Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel wie DMF

oder Pyridin zum Hydroxymethyl Fredericamycin (11) umsetzen. Die Reaktion lässt sich auch als Eintopfreaktion ( Jodatspaltung von Fredericamycin tetrol (2) zum Fredericamycin Aldehyd (4) ( s. Schema 2 ) und Reduktion ohne Isolierung der Zwischenprodukte zum Fredericamycin Alkohol (11) ) zusammenfassen.

Schema 5



- a)  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2,3-Dimethylbuten-2
- b)  $\text{KOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , DMF
- c)  $\text{NaBH}_4$

15

Fredericamycin Aldehyd (4) kann mit dem Oxidationsmittel Natriumchlorit ( $\text{NaClO}_2$ ), einem Puffer wie Natriumdihydrogenphosphat in Gegenwart eines Alkens wie 2,3-Dimethylbuten In sehr guten Ausbeuten zur Fredericamycin carbonsäure (12) oxidiert werden. Die üblicherweise eingesetzten Oxidationsmethoden, wie man sie in der präparativen Chemie für die Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren

20

einsetzt (Oxidation mit Chrom(VI) Verbindungen, Mangan(VII) Verbindungen sowie Persäuren) führten nicht zum Erfolg. Erst der Einsatz des oben beschriebenen Oxidationsverfahrens ergab das gewünschte Produkt. Die Literatur beschreibt Oxidationen von 2-Pyridon-6-aldehyden mit Silberionen und Kaliumpermanganat im alkalischen Medium. Dieses Verfahren ist jedoch für Fredericamycin und seine Derivate nicht geeignet, da Fredericamycin (1) basenlabile (-reaktive) Gruppierungen (OH-Gruppen) besitzt, die zu unerwünschten Nebenreaktionen führen können.

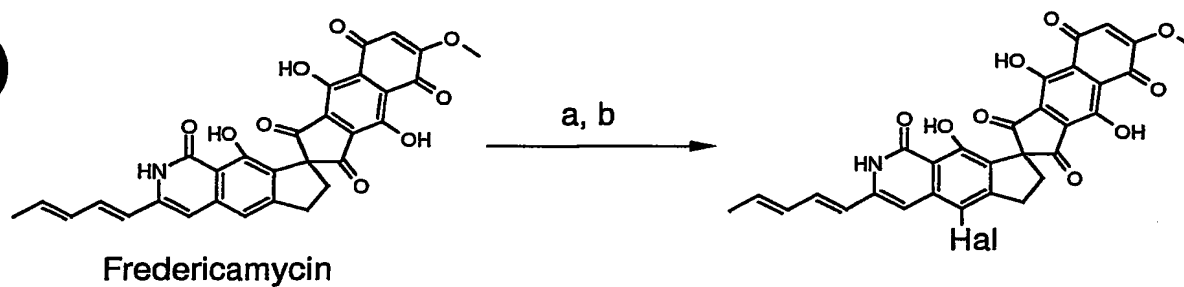
Das Kaliumsalz der Fredericamycinsäure (13) wurde nach herkömmlichem Verfahren durch stöchiometrische Neutralisation gewonnen.

#### 15 Substitution am B-Ring

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu den substituierten 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (14) und (15) umsetzen (Schema 6).

Die entsprechende Fluorverbindung ist ebenfalls zugänglich.

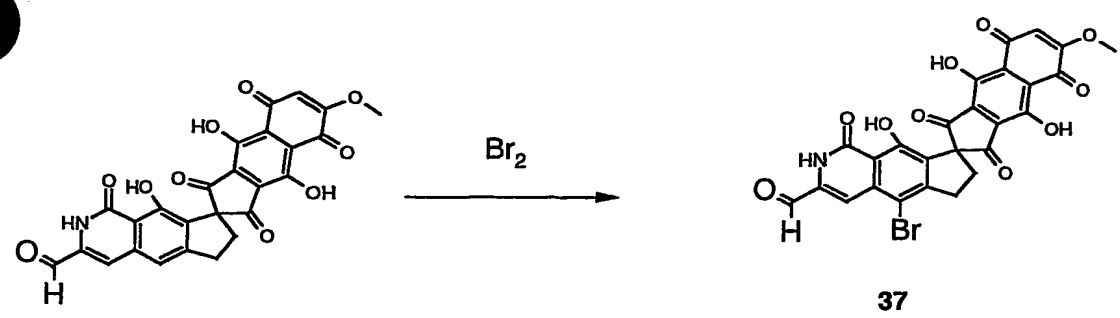
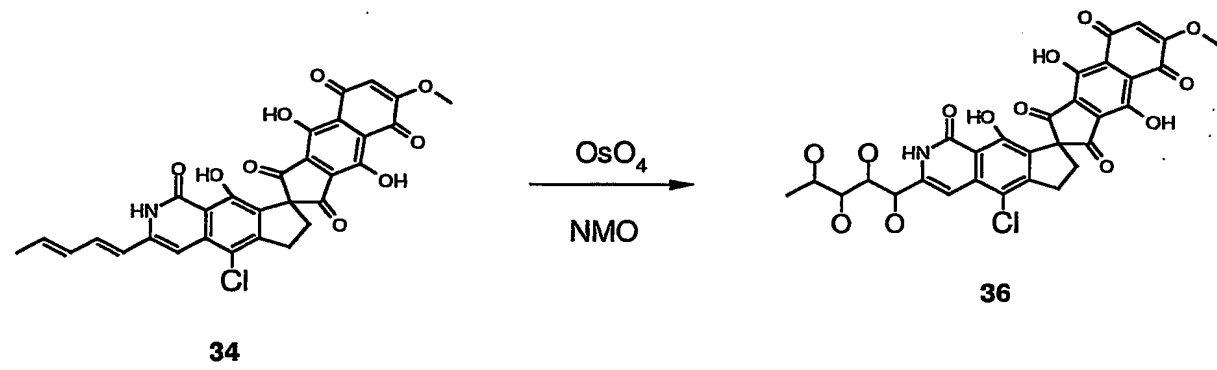
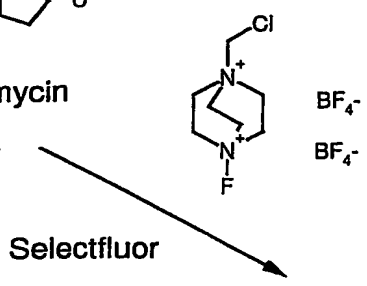
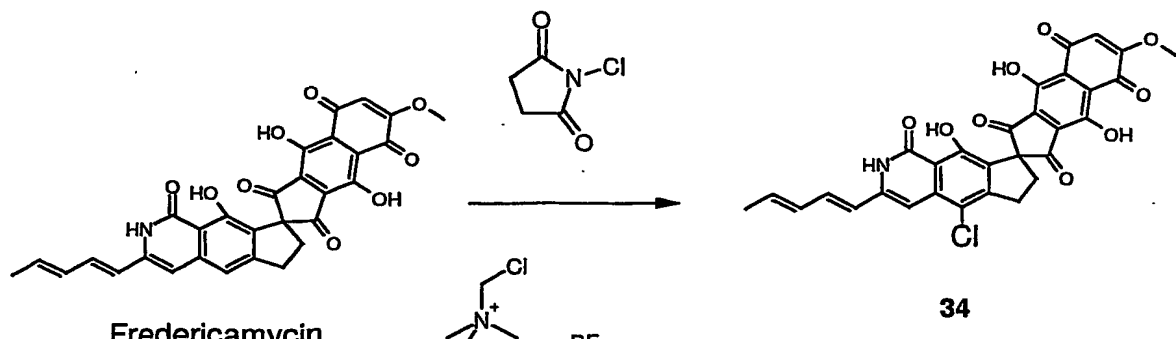
Schema 6



Hal: Br (14), I (15)

a) N-Bromsuccinimid, DMF, 0°C;

b) N-Jodsuccinimid, DMF, 0°C

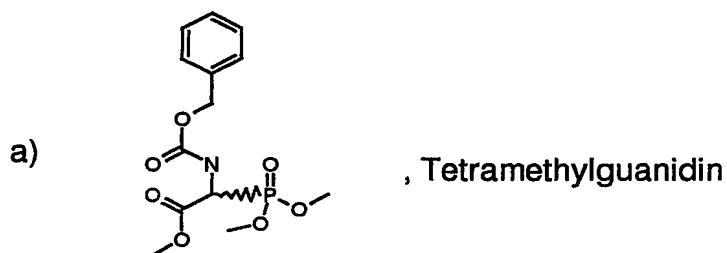
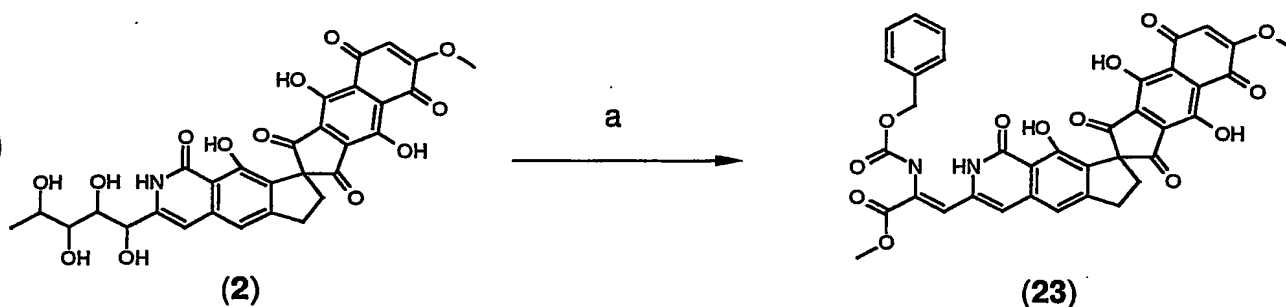


Die beiden nachstehenden Fredericamycin Verbindungen (23) und (24) sind beides auch Vorstufen. (23) ist die Vorstufe für ein aminosäureverknüpftes Fredericamycinderivat.

- 5 Die Herstellung von (23) ist auch als Beleg anzusehen, dass der Aldehyd (4) mit Phosphoryliden nach Wittig oder Wittig-Horner umgesetzt werden kann ( s. Schema 7 ).

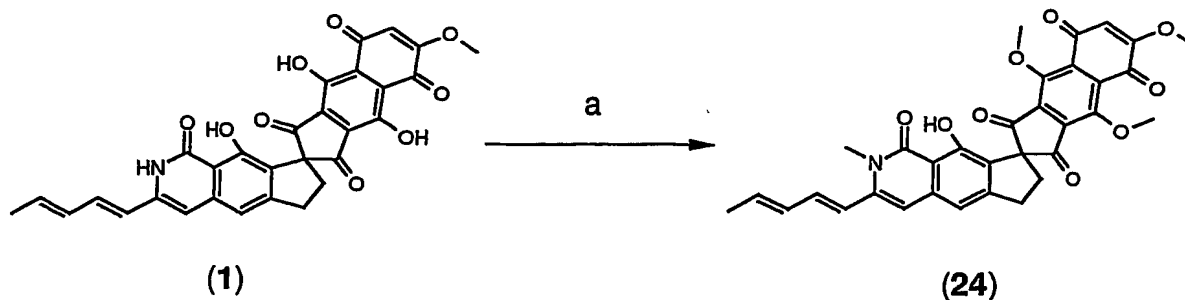
Schema 7

10



- 15 Die Verbindung (24) ist die Vorstufe eines N-Methylierten Fredericamycinderivates ( Schema 8 ).

Schema 8



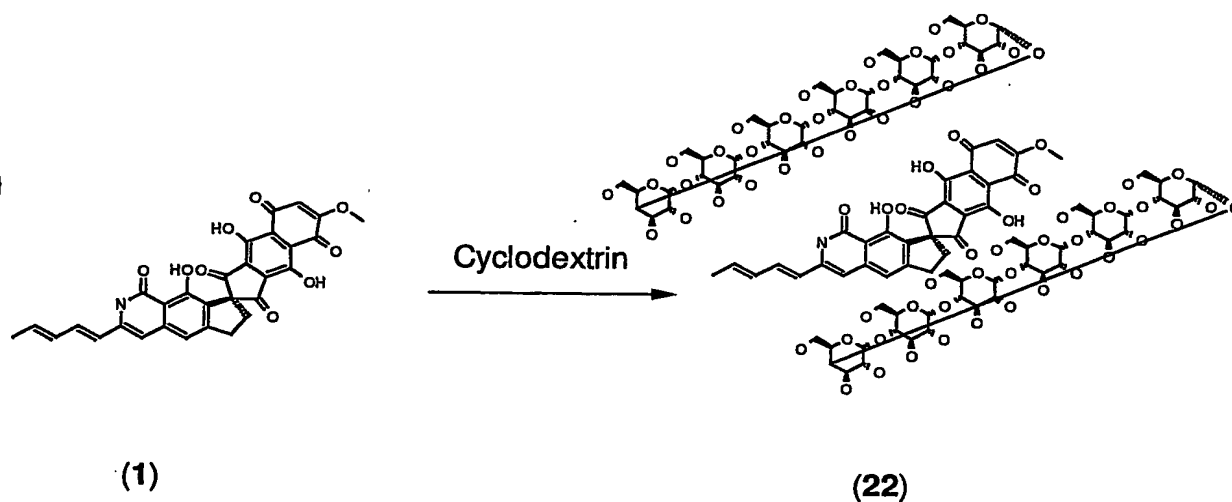
20 a)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, RT



Fredericamycin (1) bildet mit Polyzuckern wie  $\alpha$ -Cyclodextrin Einschlussverbindungen, wie (25), die gegenüber der Ausgangssubstanz gut wasserlöslich sind.

- 5 Die Dextrineinschlussverbindungen bilden sich leicht, wenn man die Komponenten im entsprechenden stöchiometrischen Verhältnis in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMSO mischt ( s. Schema 9 ).

Schema 9



## Beispiele

### Beispiel 1

1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
 pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-  
 octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-  
 naphthalen]-3-yl]pentitol (2)

200mg (0.38 mmol) Fredericamycin A (1) werden in 30ml Dichlormethan  
 gelöst. Nach der Zugabe von 20ml Methanol und 4.4ml Wasser werden  
 350mg ( 2.6mmol ) N-methylmorpholin-N-oxid eingetragen. Unter  
 25 kräftigem Rühren tropft man 0.2ml einer 2.5%igen Osmium(IV)oxid-  
 Lösung in t-Butanol zu. Man säuert die Reaktionsmischung mit 2-3  
 Tropfen Trifluoressigsäure an. Nach 48 stündigem Rühren ist die  
 Reaktion laut HPLC-Kontrolle ( RP18, Acetonitril-Wasser

(0.2% Essigsäure) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter kräftigem Rühren in 400ml Wasser eingetragen und der dunkelrote kristalline Feststoff über einen Filter abgesaugt. Im HV trocknen. Ausbeute: 195mg ( 87% d.Th. ) dunkelrotes Pulver. ES: M/e= 606.2  
5 (M+-H),  $\lambda_{\max}$ : 504.0.

## Beispiel 2

10 Tri-Kalium 1-deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalen]-3-yl]pentitol (3)

15 12.0mg ( 19.8  $\mu\text{mol}$  ) Fredericamycin tetrol (2) werden unter Stickstoffatmosphäre in 1.5ml absolutem Pyridin gelöst. Die Lösung wird bei 0°C 30 Minuten lang mit Argon begast. Unter Argonatmosphäre werden bei 0°C 5.94ml einer 0.01N KOH-Lösung auf einmal hinzudosiert. Die Reaktionslösung färbt sich sofort intensiv türkisblau. Die  
20 Reaktionsmischung wird noch 1 Stunde nachgerührt und anschließend tiefgefroren und lyophilisiert. Ausbeute: 14.2mg (100%d. Th.). Tiefblaue Kristallmasse.

## Beispiel 3

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (4)

30

1.) 50mg ( 82.3  $\mu\text{mol}$  ) Tetrahydroxy Fredericamycin (Tetrol (2)) werden in 4ml DMF gelöst. Unter kräftigem Rühren wird eine wässrige Natriumjodat-Lösung ( 300mg NaIO<sub>4</sub> in 1ml Wasser ) innerhalb einer Stunde zugetropft. Nach 1h rühren bei Raumtemperatur wird mit 2  
35 Tropfen Trifluoressigsäure versetzt. Nach weiteren 30 Minuten Rühren wird die Reaktionslösung mit 3ml DMF verdünnt und anschließend mit 150mg NaIO<sub>4</sub> gelöst in 0.5ml Wasser versetzt.

Nach einer weiteren Stunde trägt man in 100ml Wasser ein. Man saugt vom Niederschlag ab und trocknet im HV. Dunkelrotes Kristallpulver.  
Ausbeute: 41mg ( 100% d.Th. ). M/e= 501.3; UV<sub>max</sub> : 504,0nm

- 5 2.) 109mg ( 179 µmol ) Fredericamycin tetrol (2) werden in 8ml Pyridin gelöst. Zugabe von 180µl Wasser. In die Reaktionsmischung werden 450mg ( 1.08mmol, 6eq )  
( Polystyrylmethyl )trimethylammonium perjodat Harz zugegeben. Anschließend lässt man 12h bei RT rühren. Man filtriert vom Harz ab,  
10 wäscht nach und engt zur Trockene ein. Dunkelroter Rückstand.  
Ausbeute 89.9mg( 100% d.Th. ).  
M/e=501.3; UV<sub>max</sub>: 504.0nm

#### 15 Beispiel 4

- 1- [2-oxo-2-((2E)-2-{[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-  
1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-  
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
20 cyclopenta[b]naphthalen]-3yl)methylene)ethyl]dimethylamino  
trifluoroacetate (5)

- 20mg ( 39.9 µmol ) Fredericamycin Aldehyd (4) werden unter Argon in 1.5ml absolutem DMF gelöst. Zugabe von 9.1mg ( 47.9 µmol, 1.2eq )  
22 Acetylhydrazid-dimethylammoniumchlorid ( Girard Reagenz D ) und 20mg Polyvinylpyridin (2% DVB). Die Mischung lässt man 2.5h rühren.  
Anschließend werden 27mg ( 80 µmol, 2.0eq ) Aldehyd-Wang-Resin ( Belegung 3.0 mmol/g ) zugegeben und noch 1h nachgerührt.  
Anschließend wird vom Harz abfiltriert und das Harz noch 3x mit DMF  
30 nachgewaschen. Einengen im Hochvakuum. Der Rückstand wird in 1ml Trifluoressigsäure gelöst und nach 10 Minuten zur Trockene eingeeengt.

- Roter Feststoff; Ausbeute: 28.5mg (100%); ES<sup>+</sup>: M/e=601.3, UV<sub>max</sub>:  
35 504.0nm

### Beispiel 5

1-[2-oxo-2-((2E)-2-[[ (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

5 octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen-3-yl]methylene}hydrazino)ethyl]pyridinium chloride (6)

15mg (29.9 µmol) Fredericamycin Aldehyd (4) werden in 3ml DMF gelöst.

10 Bei Raumtemperatur werden 7.5mg (40.0 µmol)

Acethydrazinopyridiniumchlorid ( Girard Reagenz P ) gelöst in 75µl Wasser eingetragen. Die Reaktionsmischung wird 1.5h bei

Raumtemperatur gerührt wobei der Verlauf der Reaktion mittels HPLC kontrolliert wird. Nach dem Beenden fügt man solange

15 Essigsäureethylester zur Reaktionsmischung, bis ein Niederschlag auszufallen beginnt. Man saugt nach vollendeter Kristallisation den roten Feststoff ab.

Ausbeute: 9.1mg ( 44% d.Th. ). M/e=635.2;  $\lambda_{\max}$  = 486.0

20

### Beispiel 6

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-

1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime (7)

10mg ( 19.4µmol ) Fredericamycinaldehyd (4) werden in 2ml DMF gelöst. Nach der Zugabe von 3.1mg ( 44.6 µmol ) Hydroxylammonium

30 chlorid wird mit 3.2µl Pyridin versetzt. Man rührt 2h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde in 50ml Wasser eingetragen und 3x mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen und einengen hinterblieb ein tiefrotes amorphes Kristallpulver ( hplc sauber ).

5

Ausbeute: 7.4mg ( 72% d.Th. ). ES: M/e=516.1;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

### Beispiel 7

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo1,1',2,3',5',6,7,8'-

- 5 octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime (8)

10mg (19.4  $\mu$ mol) Fredericamycin aldehyd (4) werden in 2ml DMF  
gelöst. Nach der Zugabe von 3.4mg ( 40.7  $\mu$ mol ) O-

- 10 methylhydroxylammoniumchlorid und 3.2  $\mu$ l Pyridin lässt man die  
Reaktionsmischung 2h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trägt  
man in 100ml Wasser ein und saugt vom ausgefallenen roten  
Niederschlag ab ( hplc sauber ).

- 15 Ausbeute: 7.6mg ( 71% d.Th. ). ES<sup>+</sup>: M/e=531.2;  $\lambda_{\max}$  =500.0nm.

### Beispiel 8

- 20 (8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo1,1',2,3',5',6,7,8'-  
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-benzyloxime (9)

- 10mg (19.4  $\mu$ mol) Fredericamycin aldehyd (3) werden in 2ml DMF  
gelöst. Nach der Zugabe von 6.4mg ( 43.2  $\mu$ mol ) O-  
benzylhydroxylammoniumchlorid und 3.2  $\mu$ l Pyridin lässt man die  
Reaktionsmischung 2h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trägt  
man in 50ml Wasser ein und saugt vom ausgefallenen roten  
30 Niederschlag ab ( hplc sauber ).

Ausbeute: 6.8mg ( 57% d.Th. ). ES<sup>+</sup>: M/e=607.2;  $\lambda_{\max}$  =504.0nm.

Beispiel 9

1-O-((1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoso 1,1',2,3',5',6,7,8'-  
5 octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-yl)methylene)amino)- $\beta$ -D-glucopyranose  
(10)

2.0mg ( 4.0 $\mu$ mol ) Fredericamycin aldehyd (4) wurden in 150 $\mu$ l DMF  
10 gelöst und mit 0.86mg ( 4.4  $\mu$ mol )  $\beta$ -Aminoxy-D-glucopyranose  
versetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur und fügt 5mg (   
15.0  $\mu$ mol ) Aldehyd-Wang-resin ( Belegung 3.0 mmol/g ) zu. Nach  
weiterem 3 stündigem Rühren filtriert man vom Harz ab, wäscht mit  
DMF nach und engt im Hochvakuum zur Trockene ein.

15

Ausbeute: 2,7mg ( 99%d.Th. ) rotes Pulver; ES<sup>+</sup>: M/e=678.1;  $\lambda_{\max}$   
=504.0nm.

20 Beispiel 10

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-6'-methoxy-6,7-  
dihydrospiro [[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8'-(2H)-pentone (11)

30mg ( 49.4  $\mu$ mol ) Tetrahydroxy Fredericamycin (2) wurde in 2ml  
Pyridin gelöst. Es wurden 20mg ( 93.0  $\mu$ mol ) Natriummetaperjodat  
gelöst in 0.3ml Wasser hinzugegeben. Nach 4 stündigem Rühren  
versetzt man mit 10mg ( 260  $\mu$ mol ) Natriumborhydrid. Nach 12 Stunden  
30 wurde zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer  
HPLC aufgetrennt.

Ausbeute: 2.6mg ( 13% d. Th. ) rotes Pulver. ES<sup>+</sup>: M/e=503.2;  $\lambda_{\max}$  =  
504.0nm

35

### Beispiel 11

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
5 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carboxylic acid (12)

15mg ( 29.9  $\mu\text{mol}$  ) Fredericamcin Aldehyd (4) werden in 1ml  
Dichlormethan und 0.5ml t-Butanol gelöst. Zugabe von 250  $\mu\text{l}$  2,4-  
Dimethylbuten. Unter Rühren bei Raumtemperatur wird eine Lösung aus  
10 6.0mg ( 53.1  $\mu\text{mol}$  ) Natriumchlorit ( 80%ig ) und 5.1mg  
Natriumhydrogenphosphat in 250  $\mu\text{l}$  Wasser zugetropft.

Nach 2.5 Stunden wird nochmals eine Lösung aus 10.0mg ( 88.5  $\mu\text{mol}$  )  
Natrium-chlorit und 5mg Natriumdihydrogenphosphat in 200 $\mu\text{l}$  Wasser  
zugegeben. Nach insgesamt 4h wird auf Wasser gegeben und mit  
15 Essigester extrahiert.

Das Rohgemisch wurde mittels präparativer HPLC ( RP18, Acetonitril-  
Wasser-Essigsäure ) gereinigt. Rotes amorphes Pulver.

Ausbeute: 8.3mg ( 53.5% d.Th. ). E<sup>-</sup>: M/e=516.1;  $\lambda_{\text{max}}$  = 504.0nm.

20

### Beispiel 12

Kalium (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-  
2 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carboxylate (13)

6.9mg ( 13.3  $\mu\text{mol}$  ) Fredericamycin carbonsäure (12) werden unter  
Stickstoff in 5ml DMF gelöst. Bei Raumtemperatur und unter  
30 Sauerstoffausschluß werden unter kräftigem Rühren 1.27ml ( 12.7  $\mu\text{mol}$   
) einer wässrigen 0.01N KOH-Lösung eingetropft. Man rührt 15 Minuten  
bei Raumtemperatur nach und engt im Hoch-  
vakuum zur Trockene ein.

35 Ausbeute: 7.40mg (100 d.Th.); E<sup>-</sup>: M/e= 516.1;  $\lambda_{\text{max}}$  = 504.0nm

### Beispiel 13

(8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (14)

20mg ( 37.1µmol ) Fredericamycin (1) werden in 250µl DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 6.3mg ( 35.3 µmol ) N-Bromsuccinimid in 250µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand durch Präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7mg ( 32% d.Th. ) rote Kristallmasse. M/e = 616.1/618.1;  
 $\lambda_{\max} = 486.0\text{nm}$

### Beispiel 14

(8S)-5-iodo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (15)

84mg ( 158µmol ) Fredericamycin (1) werden in 1.0 ml DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 33.0 mg ( 150.0 µmol ) N-Jodsuccinimid in 500µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand ( 120mg (14) mit einem Gehalt von 80% durch präparative HPLC gereinigt ( Gradient CH<sub>3</sub>CN 50 -90% innerhalb 16min ).

Ausbeute: 18mg ( 17% d.Th. ) rote Kristallmasse. M/e = 665.0;  $\lambda_{\max} = 484.0\text{nm}$



### Beispiel 15

Methyl-2-[[ (benzyloxy) carbonyl] amino] -3- [(8S)-4',9.9.'-trihydroxy-  
6'-Methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-  
5 octahydrospiro- [cyclopenta [g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta [b]naphtalen]-3-yl]acrylate (23)

- 66mg ( 200µmol ) Z-α-phosphonoglycintrimethylester werden unter Argon in 1ml absolutem Pyridin gelöst und bei 0°C mit 25µl 1,1,3,3-Tetramethylguanidin versetzt. Nach 40 Minuten fügt man bei 0°C 20mg ( 40µmol) Fredericamycin Aldehyd (4) hinzu. Nach 15 Minuten trägt man in 20ml 1M Essigsäure ein und extrahiert 3x mit Essigester. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC ( RP18, Acetonitril-Wasser ) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 10.0mg ( 36%d.Th. ). M/e=706.4;  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

### Beispiel 16

- 20 (8S)-9-hydroxy-4',6',9'-trimethoxy-2-methyl-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (24)

- 10mg ( 15µmol ) Fredericamycin (1) werden unter Schutzgas in 4ml  
25 absolutem DMF gelöst. Bei RT werden 400µl (4311µmol) Methyljodid und 31mg gepulvertes Kaliumcarbonat eingetragen. Die Reaktionsmischung wird 20h bei RT gerührt und anschließend auf Wasser gegeben. Extrahieren mit Essigester und reinigen des Rückstandes mittels Chromatographie an  
30 Chloroform/Methanol 30/1 aufgetrennt.

Ausbeute: 4mg ( 37%d.Th. ). Gelber Rückstand. M/e=582.3;  $\lambda_{\max}$  = 368.0nm.

### Beispiel 17

#### Fredericamycin A 1:2 Komplex mit $\alpha$ -Cyclodextrin (22)

- 5 Eine 10mg Fredericamycin ( 0.025 mMol ) werden zu einer Lösung von 50mg  $\alpha$ -Cyclodextrin ( 0.050 mMol ) in 500 $\mu$ l Dimethylsulfoxid gegeben. Die Lösung wird dann mit 5ml Wasser verdünnt. Eine so hergestellte Stammlösung lässt sich beliebig mit Wasser verdünnen.

10

$$\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$$

### Beispiel 18

15

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone (122)

20

5.00 mg ( 9.42  $\mu$ mol ) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 $\mu$ l DMF sowie 25 $\mu$ l Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 1.30 mg ( 11.3  $\mu$ mol ) 1-Amino-4-methyl-piperazin hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils 1äquivalent Wang-Aldehyd

2 Harz sowie Sulfonylhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt.

Abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung im Hochvakuum.

Rotes Pulver. Ausbeute: 5.4mg ( 91% d. Th. ).  $M/e = 599$  (M+H)<sup>+</sup>,  $\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$ .

30

### Beispiel 19

- 35 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylhydrazone (123)

5.00 mg ( 9.42  $\mu\text{mol}$  ) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 $\mu\text{l}$  DMF sowie 25 $\mu\text{l}$  Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 2.05mg ( 11.3  $\mu\text{mol}$  ) 2-Hydrazino-2-imidazolin hydrobromid hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils 1äquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt. Vom Harz abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung. Im Hochvakuum.

Rotes Pulver. Ausbeute: 3.9mg ( 67% d. Th. ).  $M/e = 584$   $(M+H)^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 504.0\text{nm}$ .

10

#### Beispiel 20

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-{(E)-[(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)iminolmethyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (125)

5.00 mg ( 9.42  $\mu\text{mol}$  ) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 $\mu\text{l}$  DMF sowie 25 $\mu\text{l}$  Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 1.67 mg ( 11.3  $\mu\text{mol}$  ) N-Aminorhodanid hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils 1äquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt. Abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung.

25

Rotes Pulver. Ausbeute: 4.1mg ( 65% d. Th. ).  $M/e = 599$   $(M+H)^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 504.0\text{nm}$ .

#### 30 Beispiel 21

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-O-(2-morpholin-4-ylethyl)oxime (27)

5.00 mg ( 9.42  $\mu\text{mol}$  ) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 $\mu\text{l}$  DMF sowie 25 $\mu\text{l}$  Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man

2.47 mg ( 11.3  $\mu\text{mol}$  ) N-( Aminoxyethyl) morpholin dihydrochlorid  
hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils  
1äquivalent Wang-Aldehyd Harz ( 3.1mg, 9.4 $\mu\text{mol}$ , Belegung: 3.0mmol/g  
) sowie 1äquivalent Sulfonhydrazid Harz ( 6.1mg, 9.4mMol, 1.5mmol )  
5 zugegeben und 2h gerührt. Abfiltrieren und einengen der  
Reaktionslösung im Hochvakuum.

Rotes Pulver. Ausbeute: 6.1mg ( 98% d. Th. ).  $M/e = 630 (M+H)^+$ ,  $\lambda_{\text{max}}$   
= 504.0nm.

10

#### Beispiel 22

15 (8S)-5-chloro-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-  
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (34)

20 300mg ( 556.6 $\mu\text{mol}$  ) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 10ml  
DMF gelöst und anschließend mit 75.0mg ( 556.6  $\mu\text{mol}$  ) N-  
Chlorsuccinimid versetzt. Die Reaktion rührt 5h bei 40°C. Das  
Reaktionsgemisch wird anschließend in 400ml Methanol/Wasser 1:1  
eingetragen und der ausgefallenen rote Niederschlag abgesaugt und im  
Hochvakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 305mg ( 96% d.Th. ) rote Kristallmasse.  $M/e = 573/575$ ;  $\lambda_{\text{max}}$   
= 504.0nm

#### Beispiel 23

30

(8S)-5-fluoro-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-  
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (35)

35 50mg ( 92.8 $\mu\text{mol}$  ) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 5ml DMF  
gelöst und anschließend mit 33.0mg ( 93.5  $\mu\text{mol}$  ) 1-Chlormethyl-4-  
fluor-0-1,4-diazoniacyclo[2.2.2]octan bis-(tetrafluoroborat)  
Selectfluor ® versetzt. Die Reaktion rührt 24h bei Raumtemperatur.

Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 200ml Wasser eingetragen und mit Essigester extrahiert. Das Rohprodukt wurde nach dem Einengen durch präparative HPLC ( RP18, Acetonitril-Wasser-Essigsäure ) gereinigt.

5

Ausbeute: 7.1mg ( 14% d.Th. ) rote Kristallmasse.  $M/e = 557$ ;  $\lambda_{max} = 504.0nm$

#### 10 Beispiel 24

1-Deoxy-5-C-[(8R)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalen]-3-yl]pentitol (36)

120mg ( 209  $\mu$ mol ) Chlorofredericamycin 34 werden in 25.0ml Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 3.6ml Methanol und 0.8ml Wasser werden 197mg ( 1.46mmol ) N-methylmorpholin-N-oxid eingetragen. Unter kräftigem Rühren tropft man 0.12ml einer 2.5%igen Osmium(IV)oxid-Lösung in t-Butanol zu. Nach 27 stündigem Rühren ist die Reaktion laut HPLC-Kontrolle ( RP18, Acetonitril-Wasser (0.2%Essigsäure ) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter kräftigem Rühren in 200ml Wasser eingetragen und der dunkelrote kristalline Feststoff abgesaugt. Im HV trocknen.

Ausbeute: 101mg ( 75% d.Th. ) dunkelrotes Pulver.  $M/e = 641/643$ ,  $\lambda_{max} = 504.0$ .

#### 30 Beispiel 25

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-5-bromo-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-3-carbaldehyde (37)

35

100mg ( 200 $\mu$ mol ) Fredericamycinaldehyd werden unter Argon in 5ml DMF gelöst. Anschließend wird mit 200 $\mu$ l einer 1M Bromlösung in DMF versetzt. Nach 1.5h rühren bei RT werden noch einmal 20 $\mu$ l Bromlösung

eingetragen. Die Reaktionsmischung ist laut HPLC nach insgesamt 3.5h vollständig.

In 150ml Wasser eintragen und mit Dichlormethan ausschütteln.

- 5 Ausbeute: 96mg ( 83% d.Th. ) dunkelrotes Pulver. M/e= 579/581,  $\lambda_{\max}$ : 504.0.

### Beispiel 26

10

In analoger Weise wie Beispiel 5, 6, 18, 19 und 20 können die Verbindungen 101 - 121, 124, 126 hergestellt werden:

| Nummer | Name   |
|--------|--|
| 101    | 2-piperidin-1-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide           |
| 102    | 2-pyrrolidin-1-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide          |
| 103    | 2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide           |
| 104    | 2-(methylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide            |
| 105    | 2-[isopropyl(methyl)amino]-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide |
| 106    | 2-(1H-imidazol-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide       |
| 107    | 2-anilino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide                  |

|     |  |
|-----|--|
| 109 | 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide |
| 110 | 2-oxo-2-[(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino]acetamide               |
| 111 | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydesemicarbazone                                       |
| 112 | 2-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide                    |
| 113 | 4-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide                    |
| 114 | N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]thiophene-2-carbohydrazide                |
| 115 | N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-furohydrazide                          |
| 117 | N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]isonicotinohydrazide                      |
| 118 | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydethiosemicarbazone                                   |
| 119 | 2-(1H-indol-3-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide          |

|     |  |
|-----|--|
| 120 | {(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetonitrile              |
| 121 | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydepipridin-2-ylhydrazone                        |
| 124 | (2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazinecarboximidamide             |
| 126 | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde [4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]hydrazone |

### Beispiel 27

- 5 In analoger Weise wie Beispiel 7, 8, 9 10 und 21 können die Verbindungen 28 - 33 hergestellt werden:

| Nummer | Name   |
|--------|--|
| 28     | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-O-(2-aminoethyl)oxime            |
| 29     | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxime  |
| 30     | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(dimethylamino)propyl]oxime |



|    |   |
|----|---|
| 31 | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde<br>O-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]oxime  |
| 32 | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde<br>O-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]oxime |
| 33 | 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde<br>O-(3-chlorobenzyl)oxime                    |

### Beispiel 28

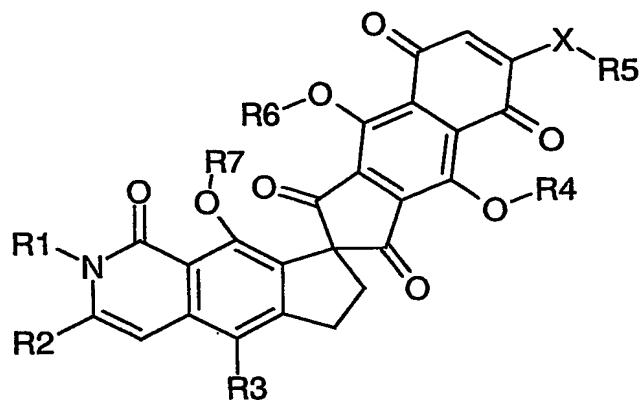
#### 5 Wasserlöslichkeit der Fredericamycin-Derivate

Die Wasserlöslichkeit der verschiedenen Fredericamycin-Derivate kann in 0.9 %iger NaCl-Lösung mit einem pH-Wert von 7 bestimmt werden.

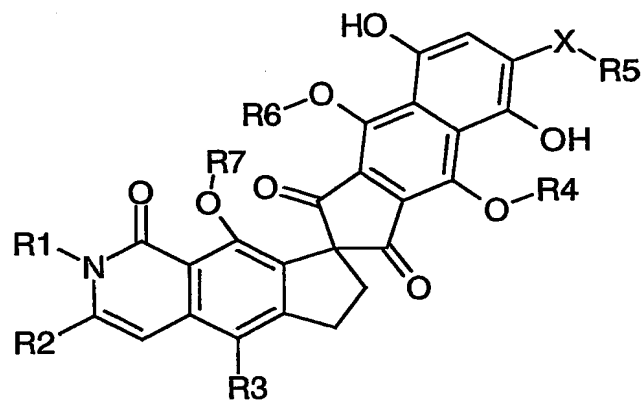
- Die Verbindungen (22) und (3) sind sehr gut löslich. Die Verbindung (6) ist gut löslich und die Verbindungen (2), (10) und (13) sind löslich. Die Verbindungen (5), (7), (11) und (12) sind ausreichend und deutlich besser löslich als Fredericamycin (Verbindung (1)).

# Ansprüche

## 1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

R1

H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

R2

C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl,  
Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-

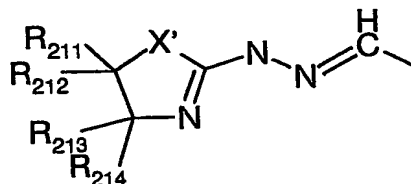
15

Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o</sub>-Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p  
= 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o;  
für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig  
von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR<sub>21</sub>,

20

NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>), CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>,  
CH<sub>2</sub>S(O)nR<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, CHO,  
CH=NOH, CH(OH)R<sub>21</sub>, -CH=NOR<sub>21</sub>, -CH=NOCOR<sub>21</sub>,  
-CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,

-CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-NHCS-R<sub>23</sub>,  
-CH=CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> ( trans oder cis ), COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,



-CH=NR<sub>21</sub>, -CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,  
NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,  
-CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

5

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldoheptosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

15

20

25

R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

30

R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>25</sub>

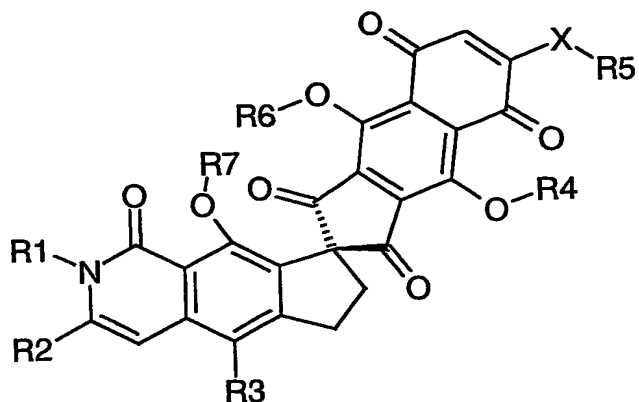
unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

35

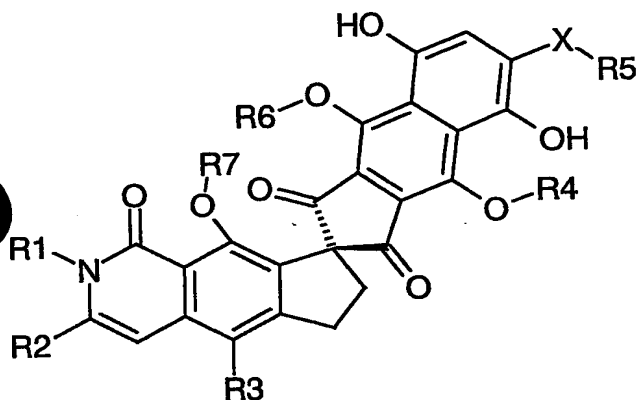
- R24,R25      zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,
- 5      R3      H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR31, NR31R32,  
          NHCHO, NHCOR31, NHCOCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-<sub>m</sub>Hal<sub>m</sub> (mit Hal = Cl, F,  
          insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- R31,R32      unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- 10      R5      H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,  
          Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-  
          C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,
- 15      R4,R6,R7      unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41
- R41      unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- 20      X      O, S, NH

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch  
 verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste  
 außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung  
 25 nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
 R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und  
 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2:  
 Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6  
 30 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die  
 Stereochemie von Formel II a oder II b



IIa



IIb

annimmt.

5

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$  die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

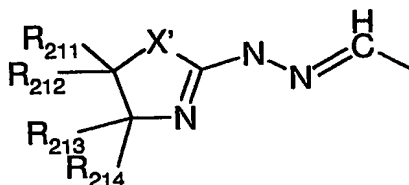
15

R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

R2 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Polyolseitenkette insbesondere  $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ ,  $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Y}$  (Y=F, Cl, Br, I), ),  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{23}$ ,

20

CH<sub>2</sub>NHCSR23, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>S(O)nR21 mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR21,  
 insbesondere CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR21, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R21, insbesondere CHO,  
 CH(OR21)<sub>2</sub>, CH(SR21)<sub>2</sub>, CN, CH=NOH, CH=NOR21, CH=NOCOR21,  
 CH=N-NHCO-R23, CH=CR24,R25 ( trans oder cis ),  
 insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch  
 verträglichen Salze), COOR21, CONR21R22, -CH=NR21,



-CH=N-NR21R22, (mit X' = NR215, O,  
 S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander  
 H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,  
 -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R23,

R21, R22 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl

R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder  
 CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder  
 H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H,  
 CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21

R24,R25 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R3 F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR31,

R31 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, Cycloalkyl

R4,R6,R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

5

X O, S, NH

bedeutet.

10 5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in der Form von Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-Cyclodextrin.

15 6. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 in Kombination mit weitere Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

20 8. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet.

25 9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-  
30 C<sub>6</sub>-Alkyl und bei Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Parasiten.

35 10. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander

H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R<sub>41</sub> mit R<sub>41</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R<sub>7</sub> H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und bei Formel Ib: R<sub>1</sub>: H, R<sub>2</sub>: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R<sub>3</sub>: H, R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> gleich H und X-R<sub>5</sub> gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

5

11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R<sub>1</sub>: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R<sub>2</sub>: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R<sub>3</sub>: H, R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> identisch und unabhängig voneinander

10 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R<sub>41</sub> mit R<sub>41</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R<sub>7</sub> H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und bei Formel Ib: R<sub>1</sub>: H, R<sub>2</sub>: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R<sub>3</sub>: H, R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> gleich H und X-R<sub>5</sub> gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.



## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel  
die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der  
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen,  
insbesondere Tumorerkrankungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**